AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Professor Dr. F. Haffner

Versuche über die antiphlogistische Wirkung von Atophan und einigen ätherischen Oelen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Hummel
Zahnarzt
aus Auerbach (Vogtland)

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Von den heute zur Bekämpfung von Entzündungen angewandten Mitteln sind das Atophan und die Kamille in ihrem Wirkungsmechanismus noch am wenigsten durchsichtig. Für beide Mittel ist im wesentlichen nur die Tatsache ihrer antiphlogistischen Wirkung festgestellt.

Für Atophan hat zuerst Starkenstein auf experimentellem Wege gezeigt, daß beim Kaninchen nach Injektionen von Atophan die Senfölchemosis nicht oder nur verzögert zur Ausbildung gelangt. Später wurde eine antiphlogistische Wirkung des Atophans auch bei Senfölreizungen der Haut nachgewiesen und zwar am Kaninchen von Fuerst, an Ratten von Schikorr. Ullmann will sie in einzelnen Fällen auch am Menschen beobachtet haben. Die antiphlogistische Wirkung des Atophans ist eine resorptive, erfolgt also auf dem Blutwege.

Während Binz gefunden hatte, daß an einem mit Kamillenöl behandelten Tier die Symptome der Brucinvergiftung in schwächerem Grade auftraten, wurde für die entzündungshemmende Wirkung der Kamille von W. Arnold der experimentelle Nachweis am Menschen (bei Hautentzündungen durch Senföl, Bestrahlung, Tuberkulin und bei toxischen Exanthemen) erbracht. Die Kamille wurde dabei in Form des Kamillentees und des Kamillenöls (bis zu 0,0125 %) lokal angewandt.

Schon früher hatte Winternitz am Hund eine entzündungshemmende Wirkung von innerlich dargereichtem Terpentinöl bei experimenteller, durch Aleuronat erzeugter Pleuritis gefunden. Inzwischen ist über günstige Wirkung eines künstlichen Terpentinöl-Abszesses bei verschiedenen entzündlichen Prozessen am Menschen wiederholt berichtet worden, z. B. von Klingmüller. Die Literatur über diese Frage ist neuerdings von Karreth und Camerer in der Klinischen Wochenschrift zusammengestellt worden. Ob diese resorptive Wirkung von Terpentinöl mit der lokalen Kamillenbehandlung irgendwie verglichen werden darf, erscheint sehr fraglich. Die Terpentinölwirkung wird im allgemeinen als unspezifische Reiztherapie aufgefaßt.

Die bisher angewandten Verfahren, im Experiment die antiphlogistische Wirkung nachzuweisen, lassen genauere quantitative Angaben über den antiphlogistischen Effekt nicht zu. Es lag daher nahe, die in den letzten Jahren im hiesigen Institut von W. Schmid ausgearbeitete Methode zur Messung der Exsudatbildung auch auf die Frage

der antiphlogistischen Wirkung des Atophans und der Kamille anzuwenden. Die Methode von Schmid besteht in der Titration des Chlorids, das nach hautreizenden Einwirkungen auf das Froschbein in die Umgebung austritt. Holland-Moritz hat bereits zeigen können, daß Injektionen von Calciumsalzen eine deutliche Verminderung dieser Chlorabgabe bewirken. Zum Vergleich wurden auch Versuche nach dem alten Verfahren mit der Behandlung einer Senföl-Entzündung an Warmblütern angestellt und dabei auch die Kamille und andere Agentien dieser Gruppe mit einbezogen.

I. Die Wirkung von Atophan.

A. Versuche bei künstlich erzeugten Exsudaten am Froschbein.

Es soll zunächst über Versuche mit Atophan und Atophanyl (Atophan + Salicylat) berichtet werden. Um ein Urteil über die allgemeine Verträglichkeit der angewandten Dosen zu erhalten, wurden Vorversuche über die Allgemeinwirkung von Atophan, Salicylat und Atophanyl an nicht vorbehandelten Fröschen angestellt.

Tabelle 1

Atophan-Natrium:

Konz.	Gewicht	pro 1 g	Inj.-Menge	Befund nach 12 Std.
3 %	30 g	0,3 mg	0,3 cm^3	ohne Wirkung
	21 g	0,6 mg	0,4 cm^3	Erschöpfung
2 %	64 g	4,0 mg	12,8 cm^3	†
	78 g	2,0 mg	7,8 cm^3	Erschöpfung
	86 g	1,0 mg	4,3 cm^3	†
1 %	55 g	2,0 mg	11,0 cm^3	†
	59 g	1,0 mg	5,9 cm^3	†
	93 g	0,5 mg	4,7 cm^3	Rückenlage ertragen
	74 g	0,2 mg	1,5 cm^3	ohne Wirkung
0,5 %	25 g	1,0 mg	5,0 cm^3	†
	53 g	0,5 mg	5,3 cm^3	†
	75 g	0,25 mg	3,7 cm^3	ohne Wirkung

Die Grenze für die letale Wirkung des Atophans liegt somit bei 0,5 g/kg. Auch wenn die Tiere in diesem Grenzbereich nicht eingingen,

sind sie längere Zeit in ihrem Allgemeinzustand stark beeinträchtigt. Der Charakter der Wirkung ist der einer Lähmung. Erst bei Dosen unter 0,3 g/kg tritt keine merkliche Wirkung mehr auf.

Tabelle 2

Natrium-Salicylat:

Konz.	Gewicht in g	pro 1 g in mg	Inj.-Menge in cm^3	Befund nach 12 Std.
10 %	51	20,0	10,2	nach 2 Stunden †
2 %	29	4,0	5,8	†
	22	2,0	2,2	Rückenlage ertragen
	52	1,0	2,6	†
1 %	33	2,0	6,6	†
	24	1,0	2,4	normal
	26	0,5	1,3	normal
	25	0,25	0,6	normal

Tabelle 3

Atophanyl:

Konz.	Gewicht in g	pro 1 g in mg	Inj.-Menge in cm^3	Befund nach 12 Std.
10 %	24	1,0	0,24	†
5 %	31	0,5	0,31	etwas erschöpft
2,5 %	23	0,5	0,46	normal
	42	0,25	0,42	normal

Die Grenze für die letale Dosis von Athophanyl liegt zwischen o,5 bis 1,0 g/kg. Der Charakter der Wirkung ist auch hierbei der einer Lähmung. Die Dosis von 0,5 g/kg wird noch gut ertragen, bei geringeren Dosen tritt keine merkliche Wirkung auf.

1. Methode der antiphlogistischen Versuche.

Gesunde Frösche (Eskulenten) wurden so in wagerecht befestigte, durchlöcherte und feucht gehaltene Blechröhren gesteckt, daß die hinteren Extremitäten frei aus der Röhre heraushingen und jedes Bein bis zum Knie in ein schräggestelltes Reagenzglas eingebracht werden konnte.

Das linke Glas wurde je nach Froschgröße mit 3—5 cm^3 destillierten Wassers, das rechte zur Auslösung der Exsudatbildung mit einer gleichen Menge hypertonischer 0,15 und 0,5 mol. $NaNO_3$-Lösung gefüllt. Die Badeflüssigkeiten wurden alle 30 Minuten erneuert und mittels n/100 $AgNO_3$ und K_2CrO_3 als Indikator auf ihren Chloridgehalt titriert. Die Titrationsergebnisse des normal belassenen Beines betrugen zwischen 0,1 und 0,5 cm^3 und wurden nicht in den Tabellen angeführt. Die Injektion des Atophans erfolgte in den Bauchlymphsack, bei einigen Versuchen auch in den Rückenlymphsack.

2. Versuche mit Atophan.

a) Reizung mit 0,15 mol. $NaNO_3$ und Injektion von Atophan-Natrium 1 % (0,25 g/kg) nach $1^1/_2$ Stunden (= x)

Tabelle 4

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$ Stunden
33 g	0,25	0,75	1,0 x	1,4	1,5	1,7	2,5
35 g	0,6	1,0	1,4 x	1,4	1,5	1,8	1,5
64 g	0,35	1,0	1,3 x	1,5	1,4	2,0	1,8
Kontrolle	0,4	0,6	0,8	0,8	1,0	1,2	2,1

Es zeigte sich kein hemmender Einfluß des Atophans auf die Entzündung. Nach $3^1/_2$ Stunden waren die Tiere stark erschöpft; mikroskopisch zeigten die Gefäße der Schwimmhaut in dem gereizten Bein umfangreiche Stasen.

b) Reizung mit 0,15 mol. $NaNO_3$; nach 2 Stunden Injektion (= x) mit 0,5 %igem Atophan-Natrium (0,25 g/kg).

Tabelle 5

$n/_{100}$ Cl' nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4	$4^1/_2$	5	$5^1/_2$ Std.
23 g 0,6	1,05	0,7	1,2 x	0,8	0,95	0,6	0,7	0,8	0,8	1,1
30 g 0,35	0,9	0,8	0,8 x	0,7	0,9	0,7	0,8	0,85	0,75	1,0
Kontr. 0,4	0,85	1,0	0,95	0,8	1,0	0,9	0,7	1,0	1,1	1,1
Kontr. 0,4	0,8	0,95	0,8	0,7	0,7	0,8	1,0	0,8	0,9	1,1

Die Chlorausscheidung verringerte sich zwar nach der Injektion, bei den Kontrolltieren stiegen aber die Chlorwerte auch nicht. Von einer positiven Wirkung des Atophans kann auch hier nicht geredet werden.

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Schwimmhaut zeigte sich unmittelbar nach der Injektion eine Beschleunigung des Kreislaufes, die aber wieder nach der nächsten halben Stunde verschwand. Beim injizierten Tier entwickelte sich langsam Stase, bei dem Kontrolltier kam es nur bis zur Praestase.

Die mit Atophan behandelten Tiere waren deutlich ruhiger und später erschöpfter als die Kontrolltiere.

Um noch deutlichere Chlorwerte zu erhalten, wurden weitere Versuche mit Reizung durch 0,5 mol. $NaNO_3$ ausgeführt.

c) Reizung mit 0,5 mol. $NaNO_3$, nach 2 Stunden Injektion von 0,5 %igem Atophan-Natrium (0,35 g/kg) und 2 %igem $Ca(NO_3)_2$ (1,4 g/kg).

Tabelle 6

$n/_{100}$ Cl' nach	$^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	Injekt. von	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4 Stunden
38 g	0,9	1,2	1,9	2,1	Calcium	2,3	1,8	1,95	2,0
36 g	0,4	2,0	1,6	2,5	Atophan	2,6	2,2	3,2	2,3
27 g	0,5	0,75	1,1	1,55	Atophan	2,2	3,7	2,8	3,6
Kontr.	0,8	0,7	1,1	1,4	—	2,0	2,1	2,7	2,8

Zum Vergleich wurde bei dieser Versuchsreihe auch Calciumnitrat injiziert; das damit behandelte Tier zeigte in der Tat eine deutliche Hemmung der Chlorabgabe, während beim Atophantier die Werte weiter stiegen.

d) Reizung mit 0,5 mol. $NaNO_3$ und Injektion von 3 %igem Atophan-Natrium (0,3 g/kg).

Es hatte damit gerechnet werden müssen, daß die Menge der injizierten Flüssigkeit einen Einfluß auf die Ausscheidungswerte hat. Deswegen wurde Atophan in höherer Konzentration injiziert und Vergleichsversuche mit Injektion von destilliertem Wasser und isotonischem Natrium-Acetat (1,7 g/kg) angeschlossen. Die Injektion erfolgte nach der 2. Stunde.

Tabelle 7

$n/_{100}$ Cl' nach	$^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	Injekt. von	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4	$4^1/_2$ Std.
21 g	0,8	1,4	2,0	1,9	Atophan	1,9	1,7	1,4	1,0	—
27 g	0,5	0,7	1,1	1,4	Atophan	2,0	2,0	2,2	1,9	1,7
23 g	0,4	0,65	1,45	1,8	Atophan	2,6	2,7	2,8	2,6	3,7
23 g	1,0	0,6	0,8	1,05	Atophan	2,0	1,6	1,9	2,2	2,0
31 g	0,6	0,7	0,7	0,8	Atophan	0,9	1,1	1,0	1,3	—
37 g	0,6	0,75	0,8	1,1	Atophan	1,2	0,9	0,9	0,7	— †
28 g	0,3	0,3	0,2	0,3	Atophan	0,9	0,5	0,5	0,6	— †
36 g	0,6	1,1	0,9	1,0	Atophan	0,9	0,8	0,8	0,65	— †
22 g	0,9	1,75	1,9	2,7	Acetat	2,5	2,6	2,7	2,8	2,0
53 g	0,5	1,3	1,5	1,2	dest. H_2O	1,5	1,4	1,8	1,9	—
Kontr.	0,7	0,5	1,0	1,4	—	1,3	1,6	2,0	2,6	2,4

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß zwischen der Injektion von Atophan und den Vergleichsinjektionen mit destilliertem Wasser und Natrium-Acetat kein Unterschied in der Beeinflussung der Entzündung besteht, daß für Atophan also keine spezifische antiphlogistische Wirkung nachzuweisen ist. Daß die in der Regel nach $4^1/_2$ Stunden absteigenden Chlorwerte auf der Erschöpfung der Tiere beruhen, wird durch das Allgemeinverhalten der Tiere nahegelegt: die drei letzten Atophantiere (†) gingen bereits nach 6 Stunden ein, das erste mit Atophan behandelte Tier dieser Versuchsreihe zeigte nach Beendigung des Versuches einen schweren Lähmungszustand.

e) Vorbehandlung mit 3 %igem Atophan (0,3 g/kg) und Reizung mit $NaNO_3$ (0,5 mol).

Wie schon erwähnt, hat Starkenstein seine positiven Behandlungsergebnisse bei vorausgehender Verabreichung von Atophan erhalten. Es wurden deshalb auch entsprechende Versuche mit Fröschen ausgeführt.

Injektion erfolgte gleichzeitig mit der Reizung:

Tabelle 8

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4 Std.
26 g	1,0	1,6	2,4	3,0	2,8	2,9	2,7	2,7
32 g	0,8	1,2	2,2	2,7	2,85	2,7	3,0	3,15
29 g	0,7	0,9	1,3	1,5	1,8	1,85	2,1	2,3
24 g	0,7	0,8	1,2	1,4	1,9	2,0	2,2	2,4
Kontrolle	0,7	0,6	1,1	1,4	2,0	2,1	2,6	2,7

Injektion erfolgte 1 Stunde vor der Reizung:

Tabelle 9

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$ Stunden
34 g	1,3	2,3	3,0	2,6	3,8	3,6	3,0
30 g	1,0	2,5	3,5	4,4	3,9	4,0	2,7
29 g	0,7	0,9	1,4	1,8	2,3	2,7	3,5
Kontrolle	0,6	0,5	0,7	1,2	1,3	1,6	2,0

Injektion erfolgte $2^1/_2$ Stunden vor der Reizung:

Tabelle 10

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$ Stunden
38 g	0,5	0,5	0,4	0,5	1,1	4,1	5,8
26 g	0,5	0,25	0,3	0,15	0,9	1,8	2,0
33 g	1,5	0,8	0,7	0,7	1,9	3,7	3,9
30 g	0,4	0,4	0,5	0,65	1,5	2,1	2,4
Kontrolle	0,6	0,7	0,8	1,1	1,2	0,9	1,0

Auch bei der Vorbehandlung mit Atophan fehlt eine deutliche Hemmungswirkung. (Die niedrigen Werte vom Kontroll-Versuch der Tabelle 10 hängen damit zusammen, daß hier die Stase im Entzündungsbein schon frühzeitig sehr ausgeprägt war.)

3. Versuche mit Atophanyl.

Reizung mit 0,5 mol. $NaNO_3$ und Injektion von Atophanyl 5 % (0,5 g/kg).

Injektion (= x) erfolgte 2 Stunden nach der Reizung.

Tabelle 11

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4 Std.
23 g	0,45	1,2	1,9	2,0 x	2,8	1,1	2,3	—
31 g	0,5	1,3	2,6	3,2 x	3,1	2,2	1,8	1,4
26 g	0,4	0,5	1,1	1,9 x	2,0	2,3	3,0	2,8
38 g	0,6	0,6	1,0	1,5 x	2,2	2,3	2,5	2,2
Kontrolle	0,3	0,8	1,6	1,6	2,0	2,3	2,7	2,2

Injektion erfolgte gleichzeitig mit der Reizung:

Tabelle 12

$n/_{100}$ Cl'	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	$3^1/_2$	4 Std.
29 g	2,1	2,2	2,4	2,4	1,9	2,1	1,4	0,7
33 g	2,2	3,1	2,9	2,3	1,4	1,2	0,9	0,6
23 g	1,1	1,7	1,8	2,1	1,3	1,5	1,1	1,0
34 g	2,6	2,8	3,0	2,5	1,9	1,8	1,5	1,4
Kontrolle	3,0	3,6	4,3	4,8	4,2	4,4	4,0	3,3

Obwohl noch eine vom Normaltier gut zu ertragende Dosis von Atophanyl verwendet wurde, zeigten sämtliche Atophanyltiere dieser Versuchsreihe schwerste Lähmung, nach Beendigung des Versuches gingen alle bald ein. Die Abnahme der Chlorausscheidung der Atophanyltiere muß daher nach unserem Ermessen dem darniederliegenden Allgemeinzustand zugesprochen werden.

B. Versuche bei künstlichen Hautentzündungen an Mäusen.

1. Methode.

Es galt, hier ebenfalls eine Hautreizung zu setzen und an ihr die Wirkung des Atophans zu beobachten. Die Reizung wurde an zwei verschiedenen Stellen gesetzt:

an der Haut des Rückens
und am Ohr.

Zur Reizung der Rückenhaut wurden die Fellhaare sorgfältig mit der Schere ganz kurz geschnitten. Rasieren wurde unterlassen, um nicht durch geringfügige, noch kaum sichtbare Verletzungen der Haut die Resorption gegenüber der intakten Haut zu verändern. Wenn beim Kurzschneiden des Felles durch ungeschickte Bewegungen des Tieres die Haut verletzt wurde, so kam dies Tier nicht zur Untersuchung.

Es wurden verschiedene Reizmittel versucht:

Chloroform
Tetrachlorkohlenstoff
Histamin
Teer
Senföl.

Die Reizung mit Chloroform geschah durch wiederholtes Einreiben, ergab jedoch keine brauchbare Wirkung.

Auch Tetrachlorkohlenstoff erwies sich nicht brauchbar.

Histamin wurde in verschiedener Weise versucht, aber auch ohne durchschlagenden Erfolg:

a) 1%iges Histaminchlorid wurde wiederholt eingerieben, es trat wohl eine Rötung auf, die aber nach 5 Minuten schon wieder verschwand.

b) Eine Salbe, die ich aus 1 g Lanolin und 1 cm^3 Histaminchlorid 1 % herstellte, kam von 5 Minuten bis zu $1^1/_2$ Stunden zur Einwirkung, ohne daß ein Reizeffekt beobachtet werden konnte.

c) 1 %iges Histaminchlorid wurde intracutan und subcutan injiziert. Die Quaddel war schon nach 45 Minuten resorbiert.

Auch Pix liquida schied als Reizmittel aus. Der Teer verfärbte die Haut so, daß trotz energischer Reinigung eine Bräunung zurückblieb, die eine genaue Beobachtung einer Hyperämie unmöglich machte. Außerdem wirkten auch die Abwaschungen mit Äther usw. schon deutlich reizend, wodurch das Bild sehr unübersichtlich wurde.

So blieb schließlich nur das schon so oft angewandte Senföl als Reizmittel übrig. Es wurde teis rein, teils in Paraffinum liquidum gelöst, teils in Vaseline als Salbe angewandt.

a) Das reine Senföl wurde anfangs eingerieben, später auf Zellstoff getropft (2 Tropfen auf $^1/_2$ cm^2) und dieser mit Leukoplast auf der Haut befestigt. Bei einer Einwirkungsdauer von 15—30′ zeigte sich eine gute Reizwirkung, doch wurde dabei schon so viel an Senföl resorbiert, daß eine Allgemeinvergiftung auftrat, die sich in Lähmung, später in Krämpfen äußerte und an der ein Teil der Tiere einging. Auch Einreibungen mit ätherischem Senföl führten zum raschen Tod der Tiere.

b) Die Senföllösungen in Paraffinum liquidum wurden in verschiedenen Konzentrationen hergestellt und verschieden lang (in Form des Zellstoffverbandes) angewandt. 2—4 Tropfen von 30—50%igen Lösungen ergaben bei 10—15′ Applikation gute Wirkung. Diese bestand in einer deutlichen Ödembildung in der Haut, die Rötung war dagegen nicht sehr deutlich ausgeprägt.

c) Da der Kontakt des Verbandes mit der Haut unsicher ist, wurde Senfölvaseline aufgepinselt. Die behandelten Stellen hatten eine Fläche von etwa $^1/_2$ cm^2. 50 %ige Senfölvaseline wurde von einem Teil der Tiere ertragen, andere starben schon bei einer Einwirkungsdauer von 5′. Reizung mit 30%iger Mischung für 10′ ergab dagegen sehr schönes Ödem und Rötung. 20%ige Senfölvaseline wurde bis zu 25′ zum Teil ertragen, auch hier war der Reizeffekt brauchbar. Nach der Reizung wurde die Vaseline mit trockenem Zellstoff entfernt und die Haut mit

Paraffinum liquidum abgewaschen, um möglichst jeden letzten Rest des Reizmittels zu entfernen. Das Ödem entwickelte sich erst im Laufe von 2—3 Stunden. Die Rötung erschien früher und war schon vor dem Höhepunkt des Ödems im wesentlichen verschwunden.

Zur Reizung des Ohres benutzte ich 30—50%ige Senföl-vaseline, die ich auf der Rückfläche eines Ohres auftrug. Die Ödembildung ist sehr deutlich; es kommt zu einer Vergrößerung des ganzen Ohres bis über das zweifache; sie ist bis zu 36 Stunden noch nachweisbar. Die Rötung ist ebenfalls vorhanden, jedoch weniger deutlich.

Endlich wurde wie bei den Fröschen zunächst die Verträglichkeit des Atophans für die Mäuse festgestellt.

Tabelle 13

Tödliche Dosis von Atophan-Natrium 3 % bei subkutaner Injektion.

Gewicht in g	pro 1 g in mg	Inj. Lösung in cm^3	Befund
13,5	0,4	0,16	anfangs etwas erschöpft, erholt sich sehr bald
13,5	0,5	0,20	vorübergehend geringe Erschöpfung, erholt sich sehr bald
11,5	0,6	0,21	Bauchlage, nach 24 Stunden tot
13,5	0,6	0,24	Bauchlage, nach 24 Stunden tot
12,0	0,7	0,25	mitgenommen, erholt sich wieder
10,5	0,8	0,26	Bauchlage, erholt sich wieder
12,5	0,9	0,34	Krämpfe, erholt sich wieder
10,5	1,0	0,31	starke Krämpfe, nach $2^1/_2$ Stunden tot.

Die Verträglichkeitsgrenze ist somit sehr unscharf. Für die folgenden Versuche wurden in der Regel 0,4—0,5 g/kg, vereinzelt auch 0,7 g/kg verabreicht.

2. Versuche mit Atophan bei Hautreizung.

a) Reizung mit reinem Senföl (2 Tropfen für 30') und Injektion von 3%igem Atophan-Natrium.

Tabelle 14

Gewicht in g	pro 1 g in mg	Zeitpunkt der Injektion	Erfolg	Verhalten des Atophantieres im Vergleich zum Kontrolltier
13,5	0,4	60' vor Reizg.	—	Ödem gleich; Krämpfe; Erschöpfung
14,0	0,4	30' vor Reizg.	+?(†)	Ödem anfangs gleich, später schneller abnehmend; beide Krämpfe und Tod
13,0	0,5	15' vor Reizg.	—(†)	Stärkeres Ödem; Erschöpfung; leichte Krämpfe; Tod
16,0	0,5	30' vor Reizg.	—	Ödem gleich; Erschöpfung; erholt sich; Kontrolle; Tod
12,0	0,5	60' vor Reizg.	—	Stärkeres Ödem; Krämpfe; Erschöpfung.

Trotz vorausgehender Injektion mit Atophan war die Ödembildung gleich oder sogar stärker als bei den Kontrolltieren. Nur bei einem Tier war die Abnahme des Ödems eine schnellere, wobei aber der Allgemeinzustand sehr schlecht war; das Tier starb. Somit wird die „antiphlogistische" Wirkung wohl kaum auf einer direkten Wirkung von Atophan beruhen, sondern eher auf der starken allgemeinen Schwächung des Tieres.

Weil bei der Reizung mit reinem Senföl mitunter auch das Kontrolltier starb, wurde weiterhin mit verdünntem Senföl gereizt.

b) Reizung mit verdünntem Senföl.

Reizung mit 40 %igem Senföl und Injektion von Atophan-Natrium 3 % (0,5 g/kg).

Tabelle 15.

Gewicht in g	Zeitpunkt der Injektion	Dauer der Reizung	Erfolg	Verhalten des Atophantieres im Vergleich zum Kontrolltier
11,0	gleichzeitig mit Reizg.	13'	— (†)	Oedem gleich; bei Kontrolle Erholung, beim Atophantier Erschöpfung und Tod
13,5	30' nach Reizg.	13'	+? (†)	Oedem kleiner; Erschöpfg.; Tod
11,5	60' vor „	10'	—	Stärkeros Oedem; Erschöpfung
11,5	30' vor „	10'	+? (†)	Oedem geringer; Erschöpfg.; Tod

Reizung mit 30 %igem Senföl für 15′ und Injektion von Atophan-Natrium 3% (0,7 g/kg).

Tabelle 16

Gewicht in g	Zeitpunkt der Injektion	Erfolg	Verhalten des Atophantieres im Vergleich zum Kontrolltier
13,5	30' vor Reizung	+? (†)	Oedem geringer; stärk. Erschöpfg.; Tod
12,0	gleichzeitig mit Reizg.	—	Oedem stärker; Krämpfe; erholt sich
10,0	30' nach Reizung	— (†)	Oedem stärker; Bauchlage; Tod

Reizung mit 30%igem Senföl für 10′ und Injektion von 3%igem Atophan-Natrium (0,4 g/kg).

Tabelle 17.

Gewicht in g	Zeitpunkt der Injektion	Erfolg	Verhalten des Atophantieres im Vergleich zum Kontrolltier
13,5	gleichzeitig mit Reizung	+? —	Anfangs Oedem geringer und stärkere Erschöpfung; mit Erholung Zunahme des Oedems
13,5	30' nach „	+?	Anfangs Oedem stärker, verringerte sich aber schneller mit Zunahme der Erschöpfung
8,0	60' vor „	— (†)	Anfangs Oedem gleich; stärkere Erschöpfung; Tod
13,5	30' vor „	+?	Oedem geringer; stärkere Erschöpfung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein scheinbarer Erfolg immer dann vorhanden war, wenn der Allgemeinzustand des Tieres sehr mitgenommen war bzw. das Tier starb. Der „Erfolg" muß daher dem Darniederliegen des Gesamtorganismus zugeschrieben werden.

3. Versuche mit Atophan bei Reizung des Ohres.

Reizung eines Ohres mit 30%iger Senfölvaseline und Injektion von 3 %igem Atophan-Natrium.

Tabelle 18.

Gewicht in g	pro 1 g in mg	Zeitpunkt der Injektion	Erfolg	Verhalten des Atophantieres im Vergleich zum Kontrolltier
10,5	0,7	30' nach Reizg.	+	Oedem anfangs stärker, schneller abnehmend; munter
18,5	0,5	30' nach „	+?	Oedem schneller abnehmend; stärkere Erschöpfung; Erholung
11,5	0,5	30' nach „	+	Oedem größer, schneller abnehmend; munter
16,5	0,5	30' nach „	—(†)	Oedem länger vorhanden; Tod nach 48 Std.
14,0	0,7	60' nach „	+?(†)	Oedem geringer, eher verschwunden; Krämpfe; Tod
18,5	0,5	60' nach „	—	Oedem gleich; Allgemeinbefind. gut
12,0	0,5	30' vor „	+?(†)	Oedem geringer, schneller abnehmend; Tod nach $5^1/_4$ Std.
14,5	0,5	30' vor „	—	Oedem gleich; vorübergehend Erschöpfung

Mit Ausnahme von zwei Tieren zeigten diese Versuche der Tabelle 18, daß Atophan erst bei toxischen Dosen auf die Entzündung hemmend einwirkt.

4. Versuche mit Calcium bei Senföl-Reizung des Ohres.

Um die Atophanwirkung mit der Calciumwirkung zu vergleichen, wurden einige Versuche mit $CaCl_2$ ausgeführt. Zunächst wurde die Verträglichkeit von 2%igen $CaCl_2$ bei subkutaner Injektion festgelegt:

Tabelle 19.

Gewicht in g	pro 1 g in mg	Inj.-Menge in cm^3	Befund bis 12 Std.
11,5	0,2	0,11	ohne Wirkung
13,0	0,4	0,26	ohne Wirkung
14,0	0,5	0,35	ohne Wirkung
12,0	0,6	0,40	Erschöpfung
13,0	0,7	0,46	Bauchlage
11,5	0,8	0,40	Krämpfe, Tod
13,0	1,0	0,65	rascher Tod

Die Grenze für die letale Dosis liegt somit bei 0,7 g/kg. Auch wenn die Tiere in diesem Grenzbereich nicht eingehen, sind sie längere Zeit in ihrem Allgemeinzustand stark beeinträchtigt. Erst bei Dosen unter 0,5 g/kg tritt keine merkliche Wirkung auf.

Reizung des Ohres mit 30 %igem Senföl für 10 und Injektion von $CaCl_2$ 2 % (0,4 g/kg).

Tabelle 20.

Gewicht in g	Zeitpunkt der Injektion	Erfolg	Verhalten des Calciumtieres im Vergleich zum Kontrolltier
7,5	20' nach Reizg.	+? †	Oedem anfangs gleich, mit stärkerer Erschöpfung schneller abnehmend; Tod
11,5	40' nach „	+	Oedem anfangs gleich, nach $2^1/_2$ Std. bereits verschwunden
11,5	60' vor „	+	Oedem stärker, dann schneller abnehmend; Kontrolle: Tod nach 36 Std.
12,5	30' vor „	—	Oedem anfangs geringer, nach 2 Std. stärker, später gleich
14,5	15' vor „	+	Oedem anfangs gleich, vorübergehend stärker, schnellere Abnahme

Beim Calcium ist somit eine hemmende Wirkung auf die Entzündung deutlich, dabei starb nur ein Tier mit Calcium, während beim Atophan fast alle eingingen, wenn ein Erfolg vorhanden zu sein schien. Wenn auch nach der Calciuminjektion die Tiere anfangs sehr unruhig waren, so war auf die Dauer das Allgemeinbefinden meistens besser als beim Kontrolltier, das vereinzelt nach 36 Stunden starb.

C. Versuche bei der Senfölchemosis am Kaninchenauge.

Um meine Beobachtungen mit den bisherigen Untersuchungen über die Atophanwirkung vergleichen zu können, habe ich einige Versuche am Kaninchenauge ausgeführt. Nach Angabe von Starkenstein soll nach vorausgehender subkutaner Injektion von Atophan (0,5 g/kg) die Senfölchemosis ausbleiben. Um mit geringerer Atophanmenge auskommen zu können, habe ich außer der subkutanen auch die intravenöse Injektion angewandt. Die Reizung erfolgte mit einem Tropfen reinem Senföl.

1. Versuch mit einem Tier von 1700 g.

25 Minuten vor der Reizung erfolgte intravenöse Injektion von 0,85 cm³ Atophan-Natrium 10 % (= 50 mg/kg). Es entwickelte sich ein Oedem der Bindehaut und der Lider, die fast geschlossen sind. 4 Stunden nach der Reizung wurde daher die gleiche Injektion wiederholt und 6 Stunden nach Reizung noch die doppelte Menge (1,7 cm³) gegeben. Das Oedem ging auch jetzt nicht zurück; es sammelte sich schleimiges, eitriges Sekret an, die Cornea wurde trübe. 21 Stunden nach der Reizung wurde nochmals 1,7 cm³ intravenös verabreicht, wieder ohne sichtbaren Erfolg.

2. Versuche mit einem Tier von 2200 g.

Zuerst wurde das linke Auge gereizt; 6 Stunden später erfolgte eine intravenöse Injektion von 2,2 cm³ Atophan-Natrium 10 % (= 100 mg/kg). Das Oedem der Lider nahm hier schneller ab als beim ersten Versuch; nach $21^1/_2$ Stunden wurde die gleiche Injektion wiederholt. Gleichzeitig wurde das rechte Auge gereizt. Nach $2^1/_2$ Stunden (= 24 Stunden nach der 1. Reizung) war rechts ein starkes Oedem eingetreten, links war das Oedem im Abnehmen. $26^1/_2$ Stunden (= 48 Stunden nach der 1. Reizung) war rechts auch gelbes Exsudat vorhanden, links war es verschwunden; Oedem und Hyperämie waren beidseitig zurückgebildet.

3. Versuch mit einem Tier von 2100 g.

Das Tier erhielt intravenös 4,5 cm³ Atophan-Natrium 10 % (= 0,2 g/kg). Nach 45 Minuten wurde das linke Auge gereizt. Es hatte hier den Anschein, als ob sich das Oedem langsamer entwickelte als bei den bisherigen Versuchen. Nach 24 Stunden war das Oedem aber noch deutlich. Das Tier war während des ganzen Versuches munter.

4. Versuch mit einem Tier von 2950 g.

5. Versuch mit einem Tier von 3200 g.

Beide Tiere wurden gleichzeitig gereizt; das Tier 4 erhielt 1 Stunde vorher eine subkutane Injektion von 15 cm³ Atophan-Natr. 10 % (= 0,5 g/kg). Tier 4 zeigte in der 5. Versuchsstunde eine vorübergehende Depression und Unsicherheit der Bewegung, erholte sich aber nach der 7. Stunde. Das Tier 5 war in dieser Zeit munter; es erhielt $5^1/_2$ Stunden nach der Reizung eine intravenöse Injektion von 6 cm³ Atophan-Natr. 10 % (= 0,2 g/kg). $3^1/_2$ Stunden nach der Reizung zeigten beide Tiere gleich starkes Oedem sowohl der Lider als auch der Nickhaut und der Bindehaut. Eitriges Exudat war ebenfalls

bei beiden Tieren vorhanden. Die Cornea zeigte bei dem später mit Atophan behandelten Tier 5 eine Trübung. 6 Stunden nach der Reizung war das Oedem beim Atophantier 4 etwas größer als bei Tier 5. Nach 22 Stunden war bei beiden Tieren das Oedem in gleicher Weise verringert.

6. Versuch mit einem Tier von 3050 g.

75 Minuten vor der Reizung erhielt das Tier 30 cm^3 Atophan-Natrium 10 % (= 1,0 g/kg) subkutan. Es trat kein Oedem auf, nur eine gewisse Hornhauttrübung. Das Tier erwies sich jedoch im Allgemeinbefinden stark gestört; 30 Minuten nach der Reizung (= $1^3/_4$ Stunde nach Atophangabe) zeigte es torkelnden Gang, 60 Minuten nach der Reizung (= $2^1/_4$ Stunden nach Injektion) Seitenlage und starke Erschöpfung. Später traten Krämpfe auf. Nach 10 Stunden erfolgte Exitus.

Wir sahen also einen deutlichen Erfolg nur im letzten Versuch, bei dem gleichzeitig eine schwere, letal ausgehende Allgemeinvergiftung durch Atophan vorhanden war.

II. Die Wirkung von Kamille und einigen ätherischen Oelen.

A. Versuche bei künstlich erzeugten Exsudaten am Froschbein.

Nach der schon beschriebenen Methode nach W. Schmid galt es auch hierbei, die Wirkung der Kamille auf die Chlorausscheidung des entzündeten Froschbeines zu untersuchen. Die Kombination von Dauerreizung und lokaler Kamillenbehandlung war undurchführbar wegen der Eigenfarbe des Kamillenbades, das sich durch längeres Kochen mit Perhydrol nicht genügend bleichen ließ. So galt es, eine langanhaltende Reizung zu setzen und dann nach lokaler Einwirkung der Kamille die Chlorausscheidung in Bädern mit destilliertem Wasser zu messen. Reizversuche mit 1,0 mol. $NaNO_3$ für eine Stunde ergaben zu geringe Wirkung, ebenfalls Reizungen mit 2,0 mol. $NaNO_3$ für 15 Minuten. Dagegen zeigte die Reizung mit 2,0 mol. $NaNO_3$ für 30 Minuten einen brauchbaren Effekt. Weil die Tiere hierbei aber in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt waren, wurden weitere Versuche mit verdünntem Senföl ausgeführt. Gegenüber der Reizung mit $NaNO_3$ trat hierbei die größte

Wirkung erst nach einigen Stunden auf. Zunächst wurden beide Beine gereizt, darauf das rechte mit Kamille, das linke mit destilliertem Wasser behandelt und anschließend die Chlorausscheidung beider Beine verglichen. Um die Erschöpfung durch Resorption von Senföl zu vermeiden, wurde bei weiteren Versuchen nur das rechte Bein gereizt und dies bei einigen Tieren mit Kamille, bei anderen Tieren mit destilliertem Wasser weiterbehandelt. Die Ergebnisse sind unten tabellarisch wiedergegeben.

1. Kamillen-Infus (5 %).

a) Reizung mit $NaNO_3$.

Reizung beider Beine mit 2,0 mol. $NaNO_3$ für 30' und anschließend rechts Behandlung mit 5 %igem Kamillen-Infus für 1 Stunde.

Tabelle 21.

Tier-nummer	Behandlung mit		Chlorabgabe ($n/_{100}$ Cl') unmittelbar	$1—1^1/_2$ nach Reizung	$1^1/_2—2$ Std.
1	rechts	Kamille	6,5	1,85	0,5
	links	Wasser	6,1	3,1	2,1
2	rechts	Kamille	7,0	2,4	1,5
	links	Wasser	4,3	2,9	2,0
3	rechts	Kamille	4,2	2,0	0,9
	links	Wasser	4,8	2,8	1,8

Das rechte, mit Kamille behandelte Bein zeigte eine schnellere Abnahme der Chlorwerte.

b) Reizung mit Senföl.

Reizung beider Beine mit 0,1 %igem Senföl für 10' und anschließend rechts Behandlung mit 5 %igem Kamillen-Infus für 1 Stunde.

Tabelle 22.

Tier-nummer	Behandlung mit		Chlorabgabe ($n/_{100}$ Cl') $2—2^1/_2$	$2^1/_2—3$	$3^1/_2—4$	$4—4^1/_2$ Std. nach Reizung
1	rechts	Kamille	0,2	0,25	0,2	0,15
	links	Wasser	0,4	0,5	0,5	0,35
2	rechts	Kamille	0,25	0,5	0,5	0,5
	links	Wasser	0,5	1,0	0,8	1,0

Während beim ersten Tier die Reizwirkung gering war, zeigte das zweite Tier einen guten Reizeffekt. Beim rechten Bein läßt sich eine deutliche Hemmungswirkung der Kamille erkennen.

Reizung beider Beine mit 0,3 %igem Senföl für 10' und anschließend rechts Behandlung mit 5 %igem Kamillen-Infus für 6 Std.

Tabelle 23.

Tier-nummer	Behandlung mit		Chlorabgabe ($n/_{100}$ Cl') 6—$6^1/_2$ nach Reizung	$6^1/_2$—7 Std.
1	rechts	Kamille	0,3	0,25
	links	Wasser	0,5	0,6
2	rechts	Kamille	0,15	0,1
	links	Wasser	0,2	0,2
3	rechts	Kamille	0,2	0,2
	links	Wasser	0,35	0,2

Die Tiere dieser Versuchsanordnung zeigten eine zu starke Erschöpfung, um an ihnen die Kamillenwirkung beurteilen zu können. Beim ersten Tier scheint eine Hemmungswirkung der Kamille vorhanden zu sein.

Reizung des rechten Beines mit 0,1 %igem Senföl für 10' und anschließend Behandlung beider Beine mit 5 %igem Kamillen-Infus für $4\ ^1/_2$ Stunden.

Tabelle 24.

Tier-nummer	Behandlung mit		Chlorabgabe ($n/_{100}$ Cl') $4\ ^1/_2$—5	5—$5\ ^1/_2$ Std. n. Rzg.
1	rechts	Kamille	0,3	0,3
	links	Kamille	0,2	0,25
2	rechts	Wasser	0,4	0,4
	links	Wasser	0,2	0,3

Quantitativ zeigten beide Tiere fast die gleichen Werte. Nach dem Allgemeinzustand zu urteilen, war aber ein Unterschied vorhanden. Das Kontrolltier war nach dem Versuch stark erschöpft, ertrug die Rückenlage, während das Kamillentier bedeutend munterer war. Deswegen kön-

nen die tiefen Chlorwerte des Kamillentieres auf einer antiphlogistischen Wirkung der Kamille beruhen, nicht auf der Erschöpfung wie beim Kontrolltier.

Reizung des rechten Beines mit 0,1 %igem Senföl für 10' und anschließend Behandlung beider Beine mit 5 %igem Kamillen-Infus für 2 Stunden.

Tabelle 25.

Tier-nummer	Behandlung mit		Wirkung auf die Chlorabgabe nach Reizung 2—2 1/2	2 1/2—3	3—3 1/2 Std.
1	rechts	Kamille	0,25	0,2	0,2
	links	„	0,15	0,1	0,2
2	rechts	Kamille	0,15	0,1	0,2
	links	„	0,15	0,15	0,2
3	rechts	Kamille	0,3	0,4	0,5
	links	„	0,2	0,15	0,2
4	rechts	Kamille	0,3	0,2	—
	links	„	0,2	0,2	—
5	rechts	Wasser	0,7	0,8	0,8
	links	„	0,25	0,25	0,3
6	rechts	Wasser	1,1	0,9	—
	links	„	0,25	0,2	—

Die Kamillentiere zeigten eine deutliche Verminderung der Chlorabgabe gegenüber den Kontrolltieren, die Erschöpfungserscheinungen zeigten. Die Kamillentiere konnten nach dem Versuch das gereizte Bein vollkommen zu Schwimmbewegungen benutzen, während es bei den Kontrolltieren steif abstand und nicht oder sehr schwer bewegt werden konnte.

2. Kamillosan.

Reizung des rechten Beines mit 0,1 %igem Senföl für 10' und anschließend Behandlung beider Beine mit Kamillosan für 2 Stunden.

Tabelle 26.

Tier-nummer	Behandlung mit		Wirkung auf die Chlorabgabe 2—2 1/2 nach Reizung	2 1/2—3 Std. nach Reizung
1	rechts	Kamillosan	2,0	1,9
	links	30 %	0,4	0,3
2	rechts	Kamillosan	1,3	1,25
	links	30 %	0,3	0,25
3	rechts	Kamillosan	0,5	0,5
	links	10 %	0,35	0,2
4	rechts	Kamillosan	0,3	0,2
	links	10 %	0,3	0,2
5	rechts	Kamillosan	0,25	0,3
	links	1 %	0,3	0,3
6	rechts	Kamillosan	0,15	0,3
	links	1 %	0,2	0,15
7	rechts	Wasser	0,6	0,9
	links	Wasser	0,25	0,3
8	rechts	Wasser	1,2	1,3
	links	Wasser	0,3	0,25

Bei den ersten beiden Tieren wurde nur das rechte Bein mit Kamillosan behandelt.

Während 30 %iges Kamillosan selbst noch verstärkend auf die Entzündung wirkt, zeigt sich bei 10 %igem und auch bei 1 %igem Kamillosan eine deutliche Verringerung der Chlorausscheidung. Die Tiere mit 1 %igem Kamillosan waren alle sehr munter, während die Tiere mit 10 %iger Lösung zum Teil etwas erschöpft waren.

3. Kamillenöl.

Reizung des rechten Beines mit 0,1 %igem Senföl für 10' und anschließend Behandlung beider Beine mit Kamillenöl für 2 Stunden.

Tabelle 27.

Tier-nummer	Behandlung mit		Wirkung auf die Chlorabgabe nach Reizung 2—2 1/2	2 1/2—3 Std.
1	rechts	Kamillenöl	0,35	0,5
	links	1 %	0,3	0,2
2	rechts	Kamillenöl	0,25	0,4
	links	1 %	0,2	0,25
3	rechts	Kamillenöl	0,8	0,9
	links	0,5 %	0,2	0,2
4	rechts	Kamillenöl	0,3	0,45
	links	0,5 %	0,2	0,2
5	rechts	Kamillenöl	0,4	0,45
	links	0,1 %	0,2	0,2
6	rechts	Kamillenöl	0,2	0,35
	links	0,1 %	0,15	0,2
7	rechts	Wasser	1,1	1,0
	links	Wasser	0,2	0,2
8	rechts	Wasser	1,1	0,9
	links	Wasser	0,2	0,3
9	rechts	Wasser	0,8	0,7
	links	Wasser	0,25	0,2

Alle Tiere waren nach dem Versuch munter. Aus dieser Versuchsanordnung geht hervor, daß ätherisches Kamillenöl hemmend auf die Chlorausscheidung wirkt. Es dürfte daher die antiexsudative Wirkung des Kamillentees auf dem ätherischen Kamillenöl beruhen.

B. Versuche über die Wirkung einiger ätherischer Oele bei künstlicher Hautentzündung an der Maus.

Die folgenden Versuche mit ätherischen Oelen wurden an Mäusen ausgeführt. Die Reizung erfolgte in der schon beschriebenen Weise mit Senföl an zwei korrespondierenden Stellen der Rückenhaut. Nach der Reizung wurden die Hautstellen abgetrocknet und mit Paraffinum liqu. abgewaschen. Die rechte Reizstelle wurde mit den ätherischen Oelen lokal weiterbehandelt; die Agentien wurden auf Zellstoff aufgetropft und dieser mit Leukoplast auf dem Rücken angebracht. Nach jeder Stunde wurde der Verband erneuert. Bei einigen Versuchen wurden auf der linken Reizstelle Verbände mit destilliertem Wasser von Zimmertemperatur, bei anderen Versuchen trockene Verbände angelegt. Da feuchte und trockene Verbände keinen Einfluß auf die Entzündungen hatten, wurden sie bei weiteren Versuchen nicht mehr angewandt. Der Vergleich der beiden Seiten wurde unten tabellarisch zusammengefaßt, wobei l = linke Seite, r = rechte Seite bedeutet.

Es wurden folgende Mittel untersucht:

1. Kamille als Infus
   Kamillenöl
   Kamillosan

2. Arnika als Infus
   Tinktur

3. Terpentinöl (rein)

4. Menthol als Mentholwasser.

1. Kamille.

a) Wirkung des Kamillen-Infuses (8%) auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 28.

Reizung mit 40%igem Senföl (4 Tropfen für 10')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
1.	l + r gleiches Oedem	r stärkeres Oedem als l	l stärkeres Oedem als r	l geringeres Oedem als r	l stärkeres Oedem als r
2.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l stärk. Oedem und Rötung	l stärk. Oedem und Rötung
3.	r geringeres Oedem	r geringeres Oedem, geringere Rötg.	l blaurot, Oedem; r blaß kein Oedem	l stärk. Oedem, Rötg; r fast kein Oed.	l Oedem, Rötung; r gesund
4.	l Oedem abnehmend; r ganz verschwunden	l kleines Oed. r ganz verschwunden	l Oedem verschwunden, r gesund	l Oedem fast verschwund., r gesund	l fast kein Oedem, r gesund
5.	l Oedem verschwunden	l Oedem verschwunden	gesund	l Oedem verschwunden	l Oedem verschwunden

Reizung mit 50%igem Senföl (3 Tropfen für 10')

1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l stärkeres Oedem	l + r gleiches Oedem	l stärkeres Oedem
2.	l stärkeres Oedem	l + r gleiches Oedem	l Oedem und Rötg. stärker	l + r gleiches Oed., l röter	l Oedem und Rötg. stärker
3.	l Rötung und Oedem stärk.	l Rötung und Oedem stärk.	l Rötung und Oedem stärk.	l Rötung und Oedem stärk.	l Rötung und Oedem stärk.
4.	l Rötung und Oedem stark r Oedem abnehmend	l Rötung, Oedem stark r Oedem gering	l Rötung und Oedem stark r Oedem abnehmend	l Rötung und Oedem stark r Oedem abnehmend	l Rötung und Oedem stark r Rötg. u. Oedem abnehm.
5.	l Rötung und Oedem stark r Oed. gering	l Rötung und Oedem stark r kein Oedem	l Rötung und Oedem stark r Oed. gering	l Rötung und Oedem stark r Oed. gering	l Rötg. u. Oed. abnehmend; r Oed. gering
6.	l Rötg. u. Oed. abnehmend r Oedem fast verschwunden	l Oedem abnehmend r normal	l Rötg. u. Oed. abnehmend r Oedem fast verschwunden	l Oedem abnehmend, rot r Oed. gering	l Rötung und Oed. weniger, r gesund
7.	l gering. Oed. r Oedem ganz verschwunden	l Oedem fast verschwunden r gesund	l geringes Oedem r gesund	l geringes Oedem r gesund	l kein Oedem r gesund

Wie aus der Tabelle 28 hervorgeht, hatte der 8%ige Kamillen-Infus in allen Fällen eine deutliche hemmende Wirkung auf die Entzündung.

b) Wirknng des Kamillenöls auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 29.

Reizung mit 30%iger Senfölvaseline (für 10')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
	Behandlung mit 20%igem Kamillenöl:				
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	r Oed. etwas mehr zunehmend	r Oed. etwas mehr zunehmend	r Oed. mehr zunehmend	r Oed. mehr zunehmend	r Oed. etwas mehr zunehmend
3.	r deutlichere Zunahme des Oedems	r Oed. stärk. Zunahme	r auffallend. Zunahme	r Oed. stärk. Zunahme	r Oed. stärk. Zunahme
4.	r Oed. größer	r Oed. auffallend größer	r bedeutend größeres Oed.	r größeres Oedem	r größeres Oedem
	Weiterbehandlung mit 5%igem Kamillenöl:		**Weiterbehandlung mit 1%igem Kammillenöl**		
5.	r stärkeres Oed.; munter	r stärk. Oed.; schlapp	r größ. Oed.; Erschöpfung	r größ. Oed. Erschöpfung	r größ. Oed.; schlapp
6.	r stärk. Oed., beide gering abnehmend	r stärk. Oed.; schlapp	r größeres Oedem	r Oedem schnell abnehmend	r Oedem schneller abnehmend
7.	r stärk. Oed., gering abnehmend	r stärkeres Oed., beide abnehmend	†	r Oed. mehr abnehmend, größ. als links	r Oed. abnehmend, etwas größ. als links
23.	l und r kein Oed., l etwas gerötet, munt.	†		munter, kein Oedem	munter, kein Oedem

Behandlung mit 0,5%igem Kamillenöl.

Tabelle 30.

Reizung mit 30%iger Senfölvaseline (für 20')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier
1.	l + r gleich. Oedem	l + r gleich. Oedem	l + r gleich. Oedem
2.	l + r Oedem und Rötung gleich	l + r Oedem und Rötung gleich	l + r Oedem und Rötung gleich
3.	r Rötg. abnehmend l + r Oedem gleich	r Rötg. abnehmend l + r Oedem gleich	r Rötg. abnehmend l + r Oedem gleich
4.	r Farbe normal l + r Oedem gleich	r Farbe fast normal l stärkeres Oedem	r Farbe normal l stärkeres Oedem
5.	l größeres Oedem r abnehmend	l starkes Oedem r kleineres Oedem	l starkes Oedem r geringes Oedem
6.	l Oedem abnehmend r Oed. fast verschw.	l Oedem abnehmend r Oedem gering	l Oedem abnehmend r Oedem gering

20%iges Kamillenöl reizt für sich und verstärkt die Entzündung. 5%iges scheint auch noch reizend zu wirken; 1%iges übt jedoch eine deutliche hemmende Wirkung aus. 0,5%iges Kamillenöl hat ebenfalls eine gute antiphlogistische Wirkung, sie entspricht fast der des 8%igen Infuses.

c. Wirkung des Kamillosans auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 31.

Reizung mit 30%iger Senfölvaseline für 10'

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
	Behandlung mit unverdünntem Kamillosan:				
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	l + r gleiches Oedem	r Oed. etwas mehr zunehmend	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	r Oed. etwas mehr zunehmend
3.	l + r gleiches Oedem	r etwas größeres Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	r Oed. etwas größer
4.	r Oed. etwas mehr zunehmend	r stärkeres Oedem	r Oed. etwas mehr zunehmend	r Oed. etwas mehr zunehmend	r größeres Oedem
5.	l Oedem abnehmend, r Oedem geblieben	l Oed. mehr abnehmend	l Oedem abnehmend	l Oedem abnehmend	r größeres Oedem
6.	l Oed. mehr abnehmend, r etwas abnehmend	l Oed. mehr abnehmend r etwas abnehmend	l Oed. mehr abnehmend	l Oed. mehr abnehmend	l Oed. mehr abnehmend
	Weiterbehandlung mit 30%igem Kamillosan:				
7.	r stärkeres Oedem	r stärkeres Oedem	r stärkeres Oedem	r stärkeres Oedem	r stärkeres Oedem
8.	l + r gleiches gering.Oedem	r stärkeres Oedem	r stärkeres Oedem	l + r gleiches geringes Oed.	l + r gleiches geringes Oed.
9.	l + r Oedem gleichmäßig abgenommen	l + r gleiches geringes Oed.	l + r gleiches geringes Oed.	l + r geringes Oedem	l + r geringes Oedem
	Behandlung mit 10%igem Kamillosan:				
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
3.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
4.	r Oed. etwas abnehmend	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	r Oed. etwas mehr abnehm.	l + r gleiches Oedem
5.	r mehr abnehmendes Oedem	r stärker abnehmendes Oedem	r stärker abnehmendes Oedem	r stärker abnehmendes Oedem	r stärker abnehmendes Oedem

Unverdünntes Kamillosan hatte bei meinen Versuchen eher noch etwas reizend als hemmend gewirkt. 30%iges und 10%iges Kamillosan wirken dagegen deutlich hemmend, sind aber in ihrer Wirkung schwächer als der 8%ige Kamillen-Infus.

2. Arnika.

a) Wirkung des 5%igen Arnika-Infuses auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 32.

Reizung mit 40%igem Senföl (3 Tropfen für 15')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
3.	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem
4.	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem
5.	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem

Arnika scheint demnach eine Verengerung der Gefäßweite zu bewirken, auf die Ausbildung des Oedems hat es dagegen bis zu fünfstündiger Einwirkung keine Hemmung entfaltet.

b) Wirkung von Arnikatinktur auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 33.

Reizung mit 40%igem Senföl (3 Tropfen für 15')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	r blasser l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem
3.	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem
4.	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem	r blasser l + r gleiches Oedem

Nach vierstündiger Einwirkung zeigte sich kein hemmender Einfluß auf die Ausbildung des Oedems, dagegen ging auch hier die Rötung deutlich zurück.

3. Terpentinöl.

Einwirkung des unverdünnten Terpentinöles auf die entzündete Rückenhaut der Maus.

Tabelle 34.

Reizung mit 30%iger Senfölvaseline (15')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
1.	l + r gleiches Oedem r etwas blauer	l + r gleiches Oedem r etwas blauer	l + r gleiches Oedem r etwas blauer	l + r gleiches Oedem r etwas blauer	l + r gleiches Oedem r etwas blauer
2.	l + r gleiches Oedem r mehr blauer	l + r gleiches Oedem r mehr blauer	r Oed. kleiner r mehr blauer	r Oed. kleiner r mehr blauer	l + r gleiches Oedem r mehr blauer
3.	r stark blau r Oedem abnehmend	r stark blau r Oedem abnehmend	r stark blau r Oedem abnehmend	r stark blau r Oedem abnehmend	r stark blau r Oedem abnehmend
4.	r sehr blau r Oed. stark zunehmend	r sehr blau r Oed. stark zunehmend	r sehr blau Oed. kleiner	r sehr blau r Oed. stark zunehmend	r sehr blau r Oed. stark zunehmend

Terpentinöl wirkt somit zunächst entzündungshemmend. Es besitzt aber selbst reizende Eigenschaften, die Tiere wurden gleich bei der Applikation sehr unruhig und wild und waren gegen jede Berührung sehr empfindlich. Auch das Allgemeinbefinden wird stark betroffen. Nach der 4. Stunde trat eine deutliche Vergrößerung des zurückgebildeten Oedems auf. Nach 19 Stunden waren bei vierstündiger Einwirkung von Terpentinöl alle Tiere eingegangen.

4. Menthol.

Einwirkung von 25%igem Mentholwasser auf die Entzündung der Rückenhaut der Maus.

Tabelle 35.

Reizung mit 30%iger und 50%iger Senfölvaseline (5—10')

Std.	1. Tier	2. Tier	3. Tier	4. Tier	5. Tier
1.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
2.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem
3.	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	l + r gleiches Oedem	†	l + r gleiches Oedem
4.	r etwas geringeres Oed.	r etwas geringeres Oed.	r etwas geringeres Oed.		r etwas geringeres Oed.

Mentholwasser zeigte also nach der 4. Stunde eine geringe Hemmungswirkung auf die Entzündung.

Zusammenfassung.

Hauptaufgabe der vorstehenden Versuche war, die „antiphlogistische" Wirkung des Atophans messend zu verfolgen. Es wurde dazu die von W. Schmid beschriebene Methode benutzt: am Froschbein ausgelöste Exsudationsvorgänge durch Titration des ausgeschiedenen Chlorids zu erfassen. Wie eingehende Versuche ergaben, tritt eine Hemmung der Exsudation durch Atophan nur ein, wenn gleichzeitig eine starke allgemeine Giftwirkung an den Fröschen ausgelöst wurde. Es wurden deshalb die in der Literatur berichteten Experimente, die eine solche antiphlogistische Wirkung des Atophans beweisen sollten, einer Nachprüfung unterzogen. Dabei ergab sich auch an Warmblütern Hemmung entzündlicher Vorgänge (Chemosis des Kaninchenauges, Senföl-Reizung der Mäusehaut) nur bei Atophan-Dosen, die ausgesprochene Allgemeinvergiftung, vielfach sogar den Tod der Tiere bewirkten. Unseres Erachtens kann der experimentelle Nachweis einer antiphlogistischen Wirkung des Atophans daher noch nicht als erbracht gelten. Die im Versuch zu beobachtenden Abnahmen exsudativer oder entzündlicher Vorgänge dürften ausschließlich durch die allgemeine, in Form eines zunehmenden Comas sich entwickelnde Vergiftung bedingt sein.

Anhangsweise durchgeführte Untersuchungen über die lokale Wirkung im Versuch von Kamille, Arnika, Terpentinöl und Menthol auf Hautreizungen mit Senföl ergaben, daß alle untersuchten Stoffe grundsätzlich die Fähigkeit besitzen, die Reizerscheinungen zu mildern. An künstlich erzeugten Exsudaten am Froschbein läßt sich die exsudationshemmende Wirkung von Kamillentee, Kamillosan und Kamillenöl quantitativ bestimmen.

Die Versuche wurden auf Anregung von Prof. Dr. F. Haffner unter Leitung von Dr. W. Schmid ausgeführt. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Haffner und Herrn Dr. W. Schmid für die freundliche Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

Schrifttum.

Starkenstein, Münch. med. Wochenschrift 1913, Heft 2, S. 107.
Fuerst: Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1925 Bd. 105, S. 238.
Schikorr: Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1932, Bd. 168, S. 190.
Ullmann: Zeitschrift für exp. Medizin, 1923, Bd. 32, S. 339.
Binz: Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1876, Bd. 5, S. 117.
Arnold, W.: Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1927, Bd. 123, S. 129.
Winternitz: Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1901, Bd. 46, S. 163.
Karreth: Klinische Wochenschrift, 1936, Nr. 36, S. 1274.
Camerer: Klinische Wochenschrift, 1937, Nr. 8, S. 264.
Holland-Moritz: Dissertation 1936.

Lebenslauf.

Am 2. April 1913 wurde ich, Helmut Hummel, in Auerbach (Vogtld.) geboren. In Auerbach besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und 9 Jahre die Oberrealschule, an der ich 1933 das Reifezeugnis eines Realgymnasiums ablegte. Anschließend nahm ich am freiwilligen Werkhalbjahr teil und begann im Winter 1933 das Studium der Zahnheilkunde an der Universität zu Tübingen. Am Schluß des Winter-Semesters 1934/35 legte ich meine zahnärztliche Vorprüfung in Tübingen ab, besuchte im Sommer-Semester 1935 die Universität Breslau und kam im Wintersemester 1935/36 wieder nach Tübingen, wo ich nach dem Winter-Semester 1936/37 mein zahnärztliches Staatsexamen ablegte und am 24. Mai 1937 meine zahnärztliche Approbation erhielt.